

ユビキチン-リガンドキメラペプチドによる標的タンパク質分解

(東京大学¹) 宮本 丈太郎¹・古畑 隆史¹・岡本 晃充¹

Targeted protein degradation using ubiquitin-ligand chimera peptides

(¹ *The University of Tokyo*) ○Jotaro Miyamoto,¹ Takafumi Furuhashi,¹ Akimitsu Okamoto¹

Target protein degradation has recently attracted increasing attention as a new therapeutic strategy to replace small molecule inhibitors. PROTAC, a representative example, induces ubiquitination and degradation of a target by recruiting the target protein into proximity with a ubiquitin (Ub) ligase *via* chimeric bivalent ligands. Although high drug efficacy is expected due to the ability of irreversible knockdown of the target, the conventional targeted protein degradation including PROTAC has problems such as the risk of drug resistance brought by the loss of functions of Ub ligases and changes in their expression levels¹. Our research group has developed "indirect ubiquitination" as a new molecular technology for target degradation, in which the target is ubiquitinated *via* non-covalent bonds. However, previous methods have difficulty in achieving both high yields and degradation efficiency. In this study, we aim to develop indirect ubiquitination using polypeptide-type chimeric molecules. Specifically, we designed chimeric molecules with linear polyubiquitin polymerized *via* linker peptides and peptide ligands to achieve both high productivity in an *E. coli* expression system and efficient degradation induction.

Keywords : *Protein degradation; Ubiquitin; Indirect ubiquitination; Peptide ligand; Chimeric molecule*

標的タンパク質分解は低分子阻害剤に代わる新たな治療戦略として注目を集めている。その代表例である PROTAC は、リガンドを介して標的タンパク質をユビキチン (Ub) 連結酵素と近接させることで、標的の Ub 化および分解を誘導する治療戦略である。標的の非可逆的なノックダウンができるため高い薬効が期待されるが、従来の標的タンパク質分解法では、Ub 連結酵素の機能欠損や、発現量の変化による薬剤耐性の獲得が課題となっている¹⁾。標的分解を実現する新たな分子技術として、当研究室では標的を非共有結合を介して Ub 化する「間接的ユビキチン化法」の開発を行ってきた。しかし、これまでの方法では、合成における収量と分解誘導効率の両立が難しいことが問題となっていた。以上から、本研究では、ポリペプチド型キメラ分子を用いた間接的ユビキチン化の実現を目指す。具体的には、リンカーを介して多量化した線形ポリ Ub 鎖とペプチドリガンドを接合したキメラ分子を設計し、大腸菌発現系による高い生産性と効率的な分解誘導の両立を目指した。

キーワード：タンパク質分解、ユビキチン、間接的ユビキチン化、ペプチドリガンド、キメラ分子

1) *Nat, Rev, Cancer*. **2021**, 21(10), 638-654.